

審査の結果の要旨

氏名 代田 翠

本研究は、本研究は内臓脂肪蓄積関連遺伝子として同定した **SLC22A18** の生理機能の解明と内因性基質の同定を目的として、**SLC22A18** の遺伝子改変動物を作製し、その表現型を解析、また、メタボローム解析を通じて **SLC22A18** の内因性基質の同定を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 全身発現型の **CAG**-トランスジェニックマウス、脂肪細胞特異的発現型の **aP2** トランスジェニックマウスで、特に **CAG**-トランスジェニックマウスでより顕著に **adult-onset** で週齢が進むにつれて高度になる肥満を認めることが明らかになった。

2. 3T3-L1 細胞の成熟脂肪細胞への分化に伴い、**SLC22A18** の mRNA 発現量が著明に増加すること、3T3-L1 細胞における **SLC22A18** mRNA の発現をほぼ完全にノックダウンすると、3T3-L1 細胞の成熟脂肪細胞への分化と脂肪蓄積が著明に抑制されることを見出した。このことから、**SLC22A18** が脂肪細胞の分化と脂肪蓄積に関与することが明らかになった。

3. **SLC22A18** ノックアウトホモマウスでは、WT マウスに比べて摂餌量が多く、体重に有意差がないことから、肥満抵抗性があることを見出した。また、野生型マウスでは再摂食により、肝臓における **SLC22A18** 遺伝子 mRNA の発現が有意に増加することがわかった。

4. 10 週齢オス、KO マウスと WT マウスの各群 n=3 を用い、血液、尿、肝臓のサンプルを用いてキャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析計 (CE-TOFMS) によるメタボローム解析を行った。マウスは血清で Taurocholic acid KO/WT=1.6、肝臓で Taurocholic acid KO/WT=3.0、Glycocholic acid KO/WT=2.1 と、胆汁酸がいずれも KO マウスで WT マウスに比して高値を示す結果が得られた。また、尿で Cysteine KO/WT=1.7、血清で S-Sulfocysteine KO/WT=3.9 とやはり KO マウスで WT マウスに比して高値であり、胆汁酸と抱合する Taurine の材料となる Cysteine 関連の物質に関しても両群間で差がある傾向が認められた。このことから内因性基質候補物質の一つとして胆汁酸が挙げられた。

以上、本論文は内臓脂肪蓄積関連遺伝子として同定した **SLC22A18** の遺伝子改変動物の解析から、**SLC22A18** の過剰発現が肥満につながること、胆汁酸との関連があることを明らかにした。

本研究はこれまで知られていない肥満に関連する新しい遺伝子の機能解明につながり、メタボリックシンドロームの新規治療標的となりうる新たな機構の解明につながると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。